

sin 09/257,465  
Group 1626  
1715

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-143173

(43) 公開日 平成9年(1997)6月3日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

C 0 7 D 263/22

C 0 7 D 263/22

// C 0 7 M 7:00

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平7-301528

(71) 出願人 000234605

白鳥製薬株式会社

(22) 出願日 平成7年(1995)11月20日

千葉県習志野市津田沼6丁目11番24号

(72) 発明者 磯部 敏男

千葉県千葉市花見川区検見川町1-107-23 河内屋荘

(72) 発明者 福田 恵子

千葉県柏市逆井476-34

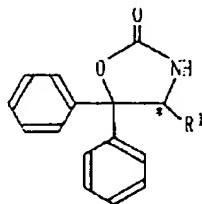
(74) 代理人 弁理士 有賀 三幸 (外3名)

(54) 【発明の名称】 光学活性な5, 5-ジフェニル-2-オキサゾリジノン誘導体

(57) 【要約】

【解決手段】 次の一般式(1)

【化1】



【式中、R1はアルキル基、アリール基又はアラルキル基を示し、\*は不斉炭素の位置を示す】で表わされる光学活性な5, 5-ジフェニル-2-オキサゾリジノン誘導体。

【効果】 本発明化合物を不斉補助剤として用いれば、光学活性化合物を選択的かつ高収率で製造することができる。

なく、所望の光学活性化合物を選択的に収率よく製造することができる不斉補助剤を提供することにある

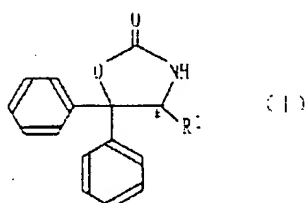
【0012】

【課題を解決するための手段】斯かる実情に鑑み本発明者らは、鋭意研究を行った結果、下記一般式(1)で表わされる新規化合物を不斉補助剤として用いれば、高ジアステレオ選択的に反応が進行し、しかもこのものは、オキサゾリジノン骨格が求核試薬に対して安定であるため、収率の低下がないこと、更には再使用が可能であることを見出し本発明を完成した

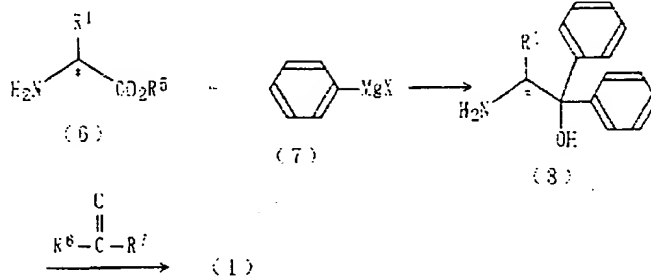
【0013】すなわち本発明は、次の一般式(1)

【0014】

【化3】



【0015】〔式中、R<sup>1</sup>はアルキル基、アリール基又はアラルキル基を示し、\*は不斉炭素の位置を示す〕で表わされる光学活性な、5-ジフェニル-2-オキサ



【0019】〔式中、R<sup>1</sup>及び\*は前記と同じものを示し、R<sup>2</sup>は水素原子又は低級アルキル基を示し、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は同一又は異なって、ハロゲン原子、トリハロゲンメトキシ基、スクシニミジルオキシ基、低級アルコキシ基又はイミダゾール基を示し、Xはハロゲン原子を示す〕

【0020】上記反応式において、出発原料であるアミノ酸(6)としては、L-アラニン、D-アラニン、L-イソロイシン、D-イソロイシン、L-ロイシン、D-ロイシン、L-フェニルアラニン、D-フェニルアラニン、L-バリン、D-バリン、L-セロイシン、D-セロイシン、D-フェニルグリシン等が挙げられる。

【0021】また、グリニャール試薬(7)の具体例としては、フェニルマグネシウムクロリド、フェニルマグネシウムブロミド、フェニルマグネシウムアイオダイドが挙げられる。

【0022】アミノ酸(6)とグリニャール試薬(7)との反応は、アミノ酸(6)又はグリニャール試薬(7)の何れか一方をテトラヒドロフラン、ジエチルエ

ゾリジノン誘導体を提供するものである

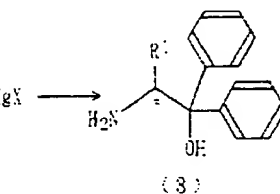
【0016】

【発明の実施の形態】本発明のうち、5-ジフェニル-2-オキサゾリジノン誘導体は前記一般式(1)で表わされるものであり、式中のR<sup>1</sup>のアルキル基としては炭素数1~4の低級アルキル基が好ましく、具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基が例示される。またR<sup>1</sup>のうちアリール基としては、フェニル基、ナフチル基、トリル基等が挙げられ、アラルキル基としては、ベンジル基、フェニルエチル基、ナフチルメチル基等が挙げられる。

【0017】本発明化合物(1)は、例えば次の反応式に従って1-又はD-アミノ酸あるいはそのエステルとフェニルマグネシウムハロゲン化物との反応により容易に得られる光学活性なアミノアルコール(8)にトリホスゲン、トリクロロメチルクロロホルム、ホスゲン、N,N'-ジスクシニミジルカーボネート、ジメチルカーボネート、カルボニルジイミダゾール等を反応せしめることによって製造することができる

【0018】

【化4】



ーテル等の適当な溶媒に溶かしておき、室温あるいは冷却下に他方をゆっくりと添加して行えばよい。

【0023】このようにして得られたアミノアルコール(8)から本発明化合物(1)を製造する閉環反応は、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、トルエン、アセトニトリル等の溶媒中、塩基存在下あるいは非存在下にカルボニル化試薬(9)を加え室温又は加熱することによって行われる。使用される塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリー-n-ブチルアミン、ジメチルアミン、ピリジン、ナトリウムメトキシド等の有機塩基；炭酸カリウム、水酸化カリウム等の無機塩基が挙げられる。また、反応にはアミノアルコール(8)1モルに対しカルボニル化試薬(9)1~3モル、塩基2~6モルを使用して行われるが、特にアミノアルコール(8)1モルに対しカルボニル化試薬(9)1~1.5モル、塩基2~3モル程度使用するのが好ましい。

【0024】本発明化合物(1)は、種々の不斉合成反応に不斉補助剤として用いることができる。例えば、光学活性なカルボン酸の製造は次の反応式に従って実施す

フェニル-1-プロパノール 1.67g (7.3mmol)、トリエチルアミン 1.63g (16.2mmol) 及び N, N'-ジスクシニミジルカーボネート 2.07g (8.1mmol) を加え、室温で 1.5 時間撹拌し、更に 15.5 時間加熱還流を続けた。放冷後、反応液に希塩酸水溶液を加え塩化メチレンで抽出した。抽出液は、水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して白色結晶である残渣を 1.54g 得た。この残渣をシリカゲルのマトグラフィ- (溶媒: クロロホルム-メタノール) で精製し、標記化合物を 1.62g (収率 87%) 得た。

【0032】mp: 268.4~268.7°C

$[\alpha]_D^{25} = -298.90$  (c=0.10, CHCl<sub>3</sub>)

UV  $\lambda_{max}^{CHCl_3}$  nm: 206.4 (ε17800)

IR  $\nu_{max}^{KBr}$  cm<sup>-1</sup>: 3250, 1710, 1720

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.85 (3H, d, J=6.2Hz), 1.67 (1H, s, J=6.2Hz), 7.22~7.60 (10H, m), 7.94 (1H, s)

【0033】実施例2 (1S)-4-イソプロピル-5,5-ジフェニル-2-オキサゾリジノンの製造:

1,2-ジクロロエタン 50ml 中に (2S)-2-アミノ-1,1-ジフェニル-3-メチル-1-プロタノール 2.0g (7.8mmol)、トリエチルアミン 1.7g (16.8mmol) 及び N, N'-ジスクシニミジルカーボネート 2.2g (8.6mmol) を加え、室温で 40 分間撹拌した後、更に 15 時間加熱還流を続けた。以下、実施例 1 と同様の操作を行い標記化合物を 1.4g (収率 64%) 得た。

【0034】mp: 253.2~253.9°C

$[\alpha]_D^{25} = -253.10$  (c=0.10, CHCl<sub>3</sub>)

UV  $\lambda_{max}^{CHCl_3}$  nm: 206.4 (ε20800)

IR  $\nu_{max}^{KBr}$  cm<sup>-1</sup>: 3290, 1735

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.66 (3H, d, J=6.6Hz), 0.86 (3H, d, J=6.6Hz), 1.50 (1H, m), 4.33 (1H, d, J=3.7Hz), 5.33 (1H, m), 7.24~7.55 (10H, m)

【0035】実施例3 (1S)-4-イソプロピル-5,5-ジフェニル-2-オキサゾリジノンの製造: 塩化メチレン 5ml 中にトリホスゲン 0.14g (0.5mmol) を溶解し、この中に (2S)-2-アミノ-1,1-ジフェニル-3-メチル-1-プロタノール 0.30g (1.2mmol) 及びトリエチルアミン 0.36g (3.5mmol) の塩化メチレン 5ml 溶液をゆっくりと滴下し、終了後 24 時間室温で撹拌を続けた。以下、実施例 1 と同様の操作を行い標記化合物を 0.23g (収率 77%) 得た。

【0036】実施例4 (4R)-4-イソプロピル-5,5-ジフェニル-2-オキサゾリジノンの製造: アセトニトリル 100ml 中に (2R)-2-アミノ-1,1-ジフェニル-3-メチル-1-プロタノール 2.0g (7.8mmol)、トリエチルアミン 1.7g (16.8

mmol) 及び N, N'-ジスクシニミジルカーボネート 2.2g (8.6mmol) を加え室温で 1 時間撹拌した後、更に 15 時間加熱還流を続けた。以下、実施例 1 と同様の操作を行い標記化合物を 1.6g (収率 73%) 得た。

【0037】mp: 252.9~253.5°C

$[\alpha]_D^{25} = -270.78$  (c=1.00, CHCl<sub>3</sub>)

UV  $\lambda_{max}^{CHCl_3}$  nm: 205.2 (ε18300)

IR  $\nu_{max}^{KBr}$  cm<sup>-1</sup>: 3290, 1765, 1740

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.66 (3H, d, J=6.6Hz), 0.86 (3H, d, J=6.6Hz), 1.50 (1H, m), 4.33 (1H, d, J=3.7Hz), 5.98 (1H, m), 7.24~7.55 (10H, m)

【0038】実施例5 (1S)-4-イソプロピル-5,5-ジフェニル-2-オキサゾリジノンの製造: アセトニトリル 100ml 中に (2S)-2-アミノ-1,1-ジフェニル-3-メチル-1-プロタノール 2.5g (9.3mmol)、トリエチルアミン 2.1g (20.5mmol) 及び N, N'-ジスクシニミジルカーボネート 2.6g (10.2mmol) を加え室温で 1 時間撹拌した後、更に 15.5 時間加熱還流を続けた。以下、実施例 1 と同様の操作を行い標記化合物を 2.4g (収率 88%) 得た。

【0039】mp: 211.3~214.5°C

$[\alpha]_D^{25} = -282.05$  (c=1.00, CHCl<sub>3</sub>)

UV  $\lambda_{max}^{CHCl_3}$  nm: 206.0 (ε18300)

IR  $\nu_{max}^{KBr}$  cm<sup>-1</sup>: 3260, 1750, 1720

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.76 (3H, d, J=6.6Hz), 0.86 (3H, d, J=6.6Hz), 0.85~0.93 (2H, m), 1.61~1.66 (1H, m), 4.49 (1H, dd, J=1.1 and 9.1Hz), 7.22~7.56 (10H, m), 8.19 (1H, s)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 20.78, 23.75, 23.86, 41.76, 57.5, 81.87, 63.12, 5.64, 125.86, 127.11, 127.91, 128.00

【0040】実施例6 (4S)-4-イソプロピル-5,5-ジフェニル-2-オキサゾリジノンの製造: 塩化メチレン 50ml 中に (2S)-2-アミノ-3,3-ジメチル-1,1-ジフェニル-1-プロタノール 1.0g (3.7mmol) 及びトリエチルアミン 2.3g (22.3mmol) を溶解し、この中にトリホスゲン 1.1g (3.7mmol) の塩化メチレン 18ml 溶液をゆっくりと滴下し、終了後 18 時間室温で撹拌を続けた。以下、実施例 1 と同様の操作を行い標記化合物を 0.6g (収率 52%) 得た。

【0041】mp: 283.1~283.2°C

$[\alpha]_D^{25} = -157.50$  (c=0.10, CHCl<sub>3</sub>)

UV  $\lambda_{max}^{CHCl_3}$  nm: 205.6 (ε18000)

IR  $\nu_{max}^{KBr}$  cm<sup>-1</sup>: 3275, 1735

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.79 (9H, s), 4.23 (1H, s), 7.24~7.61 (11H, m)

【0042】実施例7 (4S)-4-ベンジル-5,

ーメチルー3ーフェニルプロピオニル)ー5, 5ージフェニルー2ーオキサゾリジノンの加水分解  
 テトラヒドロフラン39mlと水13mlの混液に(4R)ー1ーベンジルー3ー(2ーメチルー3ーフェニルプロピオニル)ー5, 5ージフェニルー2ーオキサゾリジノン500mg (1, 1mmol)を加え0℃に冷却した。この中に水酸化リチウム・水和物91mg (2, 2mmol)及び30%過酸化水素水0, 5mlを加え0℃で1時間、更に室温で5時間攪拌を続けた。反応液に1, 5M亜硫酸ナトリウム水溶液1, 0ml及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え減圧下テトラヒドロフランを留去し、残水溶液を塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層は水洗後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して(4R)ー1ーベンジルー5, 5ージフェニルー2ーオキサゾリジノンを329mg回収した。水層は塩酸酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、抽出液は水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。次いで、減圧下溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒

クロロホルム・メタノール)にて精製し、2ーメチルー3ーフェニルプロピオン酸を155mg (収率86%)得た

【0054】参考例 (4S)ー4ーベンジルー3ー(2ーメチルー3ーフェニルプロピオニル)ー2ーオキサゾリジノンの製造：窒素気流下、無水テトラヒドロフラン20ml中に(4S)ー4ーベンジルー3ー(3ーフェニルプロピオニル)ー2ーオキサゾリジノン3, 10g (10, 0mmol)を加え0℃に冷却した。この中に、冷却下リチウムジイソプロピルアミド2, 0M溶液0, 5ml (11, 0mmol)を滴下し、終了後0℃で1時間攪拌した。次いで、ヨウ化メチル1, 56g (11, 0mmol)を滴下し、終了後0℃で1時間、更に室温で21時間攪拌を続けた。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄後減圧下溶媒を留去して3, 06gの残渣を得た。この残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒 nーヘキサン 酢酸エチル)にて精製し標記化合物を0, 81g (収率25%)得た。